

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年8月19日(2021.8.19)

【公開番号】特開2021-100934(P2021-100934A)

【公開日】令和3年7月8日(2021.7.8)

【年通号数】公開・登録公報2021-030

【出願番号】特願2021-29791(P2021-29791)

【国際特許分類】

C 07 D 231/14 (2006.01)
A 61 P 43/00 (2006.01)
A 61 P 11/06 (2006.01)
A 61 P 9/00 (2006.01)
A 61 P 3/10 (2006.01)
A 61 P 3/06 (2006.01)
A 61 P 9/12 (2006.01)
A 61 P 29/00 (2006.01)
A 61 P 1/16 (2006.01)
A 61 P 3/00 (2006.01)
A 61 P 25/00 (2006.01)
A 61 P 3/04 (2006.01)
A 61 P 13/12 (2006.01)
A 61 K 31/454 (2006.01)
A 61 K 31/415 (2006.01)
A 61 K 31/5377 (2006.01)
A 61 K 31/496 (2006.01)
C 07 D 401/12 (2006.01)
A 61 K 31/4439 (2006.01)
A 61 K 31/55 (2006.01)
C 07 D 487/08 (2006.01)
C 07 D 405/12 (2006.01)
C 07 D 491/107 (2006.01)
C 07 D 417/12 (2006.01)
C 07 D 413/12 (2006.01)
C 07 D 417/14 (2006.01)
C 07 D 453/06 (2006.01)
C 07 D 401/14 (2006.01)
C 07 D 409/12 (2006.01)
C 07 D 403/04 (2006.01)
C 07 D 403/12 (2006.01)
C 07 D 413/14 (2006.01)
C 07 D 405/14 (2006.01)
C 07 D 403/14 (2006.01)
C 07 D 451/02 (2006.01)
A 61 K 31/46 (2006.01)
A 61 K 31/427 (2006.01)
A 61 K 31/4155 (2006.01)
A 61 K 31/439 (2006.01)
A 61 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D	231/14	C S P
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/415	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/496	
C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/55	
C 0 7 D	487/08	
C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	491/107	
C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	453/06	
C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	451/02	
A 6 1 K	31/46	
A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/439	
A 6 1 K	45/00	

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月8日(2021.6.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

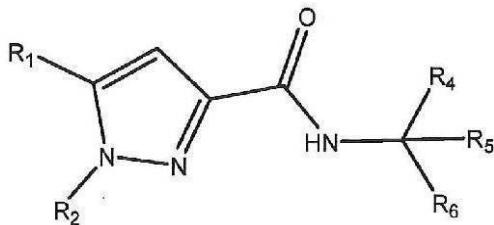
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式1：

【化 1】



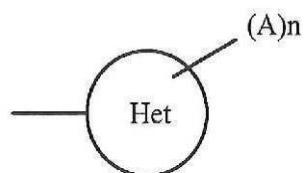
I

で表され、

式中、

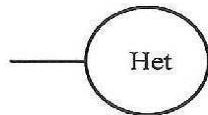
R₁は、式：

【化 2】



で表され、そこでは、

【化 3】

は、単環式C₆アリールまたは5から7員のヘテロアリール基であり；

各Aは、無関係にフルオロ口置換C₁₋₈アルキル又はフルオロ口置換C₁₋₈フルオロ口置換C₂₋₈アルケニル、フルオロ口置換C₃₋₈アルキニル、フルオロ口置換C₃₋₈シクロアルキル、-CF₃、-CN、ハロゲン、又は-SF₅であり；

nは、1又は2であり；

第1の置換基Aは、記載されているピラゾール環からの結合点に対してオルトに位置しており、

R₂は、C₃₋₈アルキル、C₁₋₈アルキル(C₃₋₈シクロアルキル)、C₃₋₈シクロアルキル、5から14員のヘテロアリール、または置換C₆₋₁₀アリールであり；

R₄は、隨意に置換されるC₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリール、C₁₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₈アルキル-5から14員のヘテロアリール、又は(CH₂)_xNR₇R₈であり；

R₅は、隨意に置換されるアダマンタニル、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルアルコール、C₁₋₈アルキルアミノ、C₁₋₈アルキルアミド、C₂₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリール、C₁₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₈アルキル-C₃₋₈シクロアルキル-CO₂R₇、C₁₋₈アルキル-グアニジニル、C₁₋₈アルキル-5から14員のヘテロアリール、C₁₋₈アルキル-テトラゾール-5-オン、C₂₋₄アルキル-ヘテロシクロアルキル、C₁₋₈アルキル-チオエーテル、C₁₋₈アルキル-チオール、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルケニル-C₆₋₁₀アリール、C₂₋₈アルケニル-5から14員のヘテロアリール、C₃₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-CO₂R₇、(CH₂)_xNR₇R₈、(CH₂)_xOR₇、(CH₂)_xNR₉COR₇、(CH₂)_xNR₉SO₂R₇、(CH₂)_xNR₉CO₂R₇、(CH₂)_xNHCOR₇、(CH₂)_xNHSO₂R₇、(CH₂)_xNHCO₂R₇、(CH₂)_xCONR₇R₈、(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉、(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₇R₈、(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉、(CH₂)_xCOR₇、(CH₂)_xCO₂R₇、(CH₂)_xSO₂NR₇(CH₂)

)_yR₉、CHR₇COR₉、CHR₇CONHCHR₈COR₉、CONR₇R₈、CONR₇(CH₂)_xCO₂R₈、CONR₇CHR₈CO₂R₉、NHC₂R₇、又は(CH₂)_xSO₂NR₇R₈であり；

R₆は、Hであり；或いは、

R₄およびR₅は、一緒に4-8員環を形成し、それは、3以下のヘテロ原子で置換されてよい；または

R₄およびR₅は、一緒に一またはそれよりも多くのカルボニル基を有する5-8員の含窒素環を形成し；

各R₇およびR₈は、無関係にH、C₁₋₈アルコキシ、C₆₋₁₀アリール、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキルアルコール、C₁₋₈アルキルアミノ、C₁₋₈アルキルアミド、C₁₋₈アルキル(C₆₋₁₀アリール)、C₁₋₈アルキル(C₃₋₈シクロアルキル)、C₁₋₈アルキルテトラゾール-5-オン、C₁₋₈アルキルグアニジニル、C₁₋₈アルキル-5から14員のヘテロアリール、C₁₋₈アルキルチオエーテル、C₁₋₈アルキルチオール、C₂₋₈アルケニル、C₃₋₈アルキニル、C₃₋₈シクロアルキル、(CH₂)_xCONHR₉、(CH₂)_xCOR₉、(CH₂)_xCO₂R₉、又は5から14員のヘテロアリールであるか；または

R₇およびR₈は、一緒に3-9員環を形成し、それは、一またはそれよりも多くのヘテロ原子を含んでよい；または

R₇およびR₈は、一緒に一またはそれよりも多くのカルボニル基を有する5-8員の含窒素環を形成し；

R₉は、H、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルキル-C₆₋₁₀アリール、C₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5から14員のヘテロアリール、またはヒドロキシルであり；

各xは、無関係に0、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；

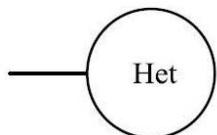
各xxは、無関係に1、2、3、4、5、6、7、又は8であり；および

各yは、無関係に1、2、3、4、5、6、7、又は8である、

化合物、または薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、またはそのプロドラッグの塩。

【請求項 2】

【化 4】



は、フェニル、ピリジル、又はピリミジニルである、請求項1の化合物。

【請求項 3】

nが2であり、且つ、各AがそれぞれOCH₃及びFであるか；

nが2であり、且つ、各AがそれぞれCF₃及びFであるか；

nが2であり、且つ、各AがそれぞれCl及びFであるか；或いは

nが1であり、且つ、AがCF₃である、

請求項2の化合物。

【請求項 4】

R₂が、随意に置換されるC₃₋₈アルキルである、請求項1～3のいずれか一項の化合物。

【請求項 5】

R₂が、随意に置換されるC₁₋₈アルキル(C₃₋₈シクロアルキル)である、請求項1～3のいずれか一項の化合物。

【請求項 6】

R₂が、随意に置換されるC₃₋₈シクロアルキルである、請求項1～3のいずれか一項の化合物。

【請求項 7】

R₂が、随意に置換されるシクロペンチルである、請求項1～3のいずれか一項の化合物。

【請求項 8】

R₂が、随意に置換される5から14員のヘテロアリールである、請求項1～3のいずれか

一項の化合物。

【請求項 9】

R_4 が、隨意に置換される C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルキル(C_{6-10} アリール)、 C_{1-8} アルキル(C_{3-8} シクロアルキル)、 C_{1-8} アルキル(5から14員のヘテロアリール)、又は $(CH_2)_xNR_7R_8$ であり；好ましくは、 R_4 が、隨意に置換される C_{1-8} アルキル(5から14員のヘテロアリール)であり；

R_5 が、隨意に置換されるアダマンタニル、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルアルコール、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{1-8} アルキルアミド、 C_{2-8} アルキル(C_{6-10} アリール)、 C_{1-8} アルキル(C_{3-8} シクロアルキル)、 C_{1-8} アルキル(C_{3-8} シクロアルキル)- CO_2R_7 、 C_{1-8} アルキル(グアニジニル)、 C_{1-8} アルキル(5から14員のヘテロアリール)、 C_{1-8} アルキル(テトラゾール-5-オン)、 C_{2-4} アルキル(ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-8} アルキル(チオエーテル)、 C_{1-8} アルキル(チオール)、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルケニル(C_{6-10} アリール)、 C_{2-8} アルケニル(5から14員のヘテロアリール)、 C_{3-8} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル- CO_2R_7 、 $(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $(CH_2)_xOR_7$ 、 $(CH_2)_xNR_9COR_7$ 、 $(CH_2)_xNR_9SO_2R_7$ 、 $(CH_2)_xNR_9CO_2R_7$ 、 $(CH_2)_xNHCOR_7$ 、 $(CH_2)_xNHSO_2R_7$ 、 $(CH_2)_xNHCO_2R_7$ 、 $(CH_2)_xCONR_7R_8$ 、 $(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$ 、 $(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$ 、 $(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$ 、 $(CH_2)_xCOR_7$ 、 $(CH_2)_xCO_2R_7$ 、 $(CH_2)_xSO_2NR_7(CH_2)_yR_9$ 、 CHR_7COR_9 、 $CHR_7CONHCHR_8COR_9$ 、 $CONR_7R_8$ 、 $CONR_7(CH_2)_xCO_2R_8$ 、 $CONR_7CHR_8CO_2R_9$ 、 $NHCO_2R_7$ 、又は $(CH_2)_xSO_2NR_7R_8$ であり；且つ

R_6 が、Hである、

請求項 3 の化合物。

【請求項 10】

R_5 が、隨意に置換される C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキル(C_{6-10} アリール)、 C_{1-8} アルキル(C_{3-8} シクロアルキル)、 C_{1-8} アルキル(5から14員のヘテロアリール)、 C_{3-8} シクロアルキル、 $(CH_2)_xNR_7R_8$ 、 $(CH_2)_xNHCOR_7$ 、 $(CH_2)_xNHCO_2R_7$ 、 $(CH_2)_xCONR_7R_8$ 、 $(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCO_2R_9$ 、 $(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yCONR_7R_8$ 、 $(CH_2)_xCONR_7(CH_2)_yR_9$ 、 $(CH_2)_xCOR_7$ 、 $(CH_2)_xCO_2R_7$ 、 CHR_7COR_9 、 $CHR_7CONHCHR_8COR_9$ 、又は $CONR_7R_8$ である、請求項 9 の化合物。

【請求項 11】

各 R_7 および R_8 が、無関係にH、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルキルアルコール、 C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{1-8} アルキルアミド、 C_{1-8} アルキル(C_{6-10} アリール)、 C_{1-8} アルキル(C_{3-8} シクロアルキル)、 C_{1-8} アルキルテトラゾール-5-オン、 C_{1-8} アルキルグアニジニル、 C_{1-8} アルキル-5から14員のヘテロアリール、 C_{1-8} アルキルチオエーテル、 C_{1-8} アルキルチオール、 C_{2-8} アルケニル、 C_{3-8} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $(CH_2)_xCONHR_9$ 、 $(CH_2)_xCOR_9$ 、 $(CH_2)_xCO_2R_9$ 、又はヘテロアリールである、請求項 10 の化合物。

【請求項 12】

Aが、 CF_3 である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 13】

R_1 が、フェニルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 14】

R_2 が、5から7員のヘテロアリールである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

R_4 が $(CH_2)_xNR_7R_8$ であり、ここで、 R_7 および R_8 が窒素原子と結合して5から8員環を形成する、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 16】

R_4 が、 C_{1-8} アルキル-5から7員のヘテロアリールである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 17】

R_4 が、一またはそれよりも多くのフッ素原子で更に置換されている、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 18】

R_5 が、 $(CH_2)_xC(O)OH$ である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 19】

少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤および治療上有効な量の請求項 1 - 18 のいずれかの化合物を含む、アペリンレセプター (APJ) 関連障害の治療用の製薬組成物。

【請求項 20】

アペリンレセプター (APJ) 関連障害の治療用の請求項 1 の化合物。

【請求項 21】

アペリンレセプター (APJ) 関連障害は、喘息、心筋症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、炎症、肝疾患、代謝異常、神経変性疾患、肥満、子癪前症、または腎機能障害である、請求項 19 の用途用の製薬組成物。

【請求項 22】

アペリンレセプター (APJ) 関連障害は、喘息、心筋症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、炎症、肝疾患、代謝異常、神経変性疾患、肥満、子癪前症、または腎機能障害であり、且つ、前記組成物が、 α -ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 抑制剂、アンジオテンシン受容体ブロッカー (ARB) 、 β -ブロッカー、カルシウムチャネルブロッカー、またはアペリンレセプター (APJ) 関連障害の処置のための利尿薬をさらに含む、請求項 19 の用途用の製薬組成物。

【請求項 23】

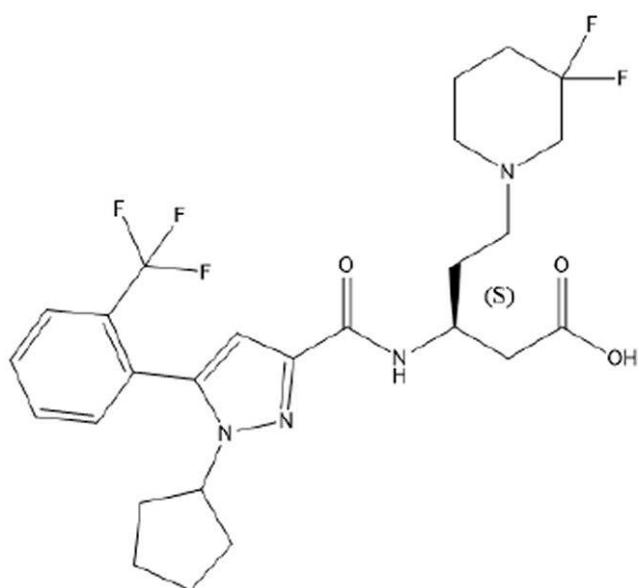
アペリンレセプター (APJ) 関連障害は、喘息、心筋症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、炎症、肝疾患、代謝異常、神経変性疾患、肥満、子癪前症、または腎機能障害である、請求項 20 の用途用の化合物。

【請求項 24】

アペリンレセプター (APJ) 関連障害は、喘息、心筋症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、炎症、肝疾患、代謝異常、神経変性疾患、肥満、子癪前症、または腎機能障害であり、且つ、前記化合物が、 α -ブロッカー、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 抑制剂、アンジオテンシン受容体ブロッcker (ARB) 、 β -ブロッcker、カルシウムチャネルブロッcker、またはアペリンレセプター (APJ) 関連障害の処置のための利尿薬をさらに含む、請求項 20 の用途用の化合物。

【請求項 25】

【化 5】



で表される、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 26】

少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤および治療上有効な量の請求項 20 の化合物を含む、アペリンレセプター (APJ) 関連障害の治療用の製薬組成物。

【請求項 27】

アペリンレセプター（APJ）関連障害の治療用の請求項25の化合物。

【請求項 28】

アペリンレセプター（APJ）関連障害は、喘息、心筋症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、炎症、肝疾患、代謝異常、神経変性疾患、肥満、子癪前症、または腎機能障害である、請求項26の用途用の製薬組成物。

【請求項 29】

アペリンレセプター（APJ）関連障害は、喘息、心筋症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、炎症、肝疾患、代謝異常、神経変性疾患、肥満、子癪前症、または腎機能障害であり、且つ、前記組成物が、 α -プロッカー、アンジオテンシン変換酵素（ACE）抑制剤、アンジオテンシン受容体プロッカー（ARB）、 β -プロッカー、カルシウムチャネルプロッカー、またはアペリンレセプター（APJ）関連障害の処置のための利尿薬をさらに含む、請求項26の用途用の製薬組成物。

【請求項 30】

アペリンレセプター（APJ）関連障害は、喘息、心筋症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、炎症、肝疾患、代謝異常、神経変性疾患、肥満、子癪前症、または腎機能障害である、請求項27の用途用の化合物。

【請求項 31】

アペリンレセプター（APJ）関連障害は、喘息、心筋症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、炎症、肝疾患、代謝異常、神経変性疾患、肥満、子癪前症、または腎機能障害であり、且つ、前記化合物が、 α -プロッカー、アンジオテンシン変換酵素（ACE）抑制剤、アンジオテンシン受容体プロッcker（ARB）、 β -プロッcker、カルシウムチャネルプロッcker、またはアペリンレセプター（APJ）関連障害の処置のための利尿薬をさらに含む、請求項27の用途用の化合物。